

黒崎 亮 内容の要旨

氏 名	黒崎 亮
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 1305 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項第 3 号に該当
学位申請論文タイトル及び掲載誌	

Serum Folate Receptor Alpha (FRA) as a Biomarker for Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis and Predicting its Local Tumor Expression

卵巣癌バイオマーカーとしての血清葉酸受容体アルファ(FRA): 診断, 予後および局所発現との関連について

International Journal of Cancer 2015 年 10 月 26 日 掲載受理

学位審査委員（主査）教授 畝川 芳彦

（副査）准教授 東 守洋、准教授 堀江 公仁子、准教授 梶原 健

論文内容の要旨

葉酸受容体アルファ（Folate Receptor Alpha, 以下 FRA）は GPI アンカーで細胞膜に繋がとめられた糖タンパクで、FOLR1 遺伝子によってその発現が制御されている。FRA は卵巣がんを含むある特定の悪性腫瘍で高発現しているが、正常組織にはほとんど発現がないことから、卵巣がん治療のターゲット分子として有用性が高いと考えられる。これまでは、腫瘍組織に対して、免疫組織学的手法での検討が主体であった。FRA は細胞膜表面から特異的酵素による切断をうけて末梢血中に放出されるため、これを測定する系が確立されれば、血液検査での評価が可能となる。最近になり、ELISA 法を用いた測定方法が開発され、血清中の FRA (serum FRA, 以下 sFRA) が有用性の高い卵巣がんのバイオマーカーとして期待されるようになった。

そこで我々は、前方視的に卵巣腫瘍およびその類縁疾患患者に対して検討を行った。施設アイ・アール・ビーの承認を得たのち、本研究の主旨および方法について説明し、文書で合意の得られた合計 231 名が本研究に参加した。患者血清を用いた sFRA の測定に加え、免疫染色による腫瘍組織での発現についても検討し、臨床情報との比較検討を加えた。

sFRA は上皮性悪性腫瘍で高値を示し、境界悪性腫瘍、良性腫瘍、および他癌腫からの転移性卵巣腫瘍と比較して有意に高値であった。sFRA の値は、臨床進行期、腫瘍の分化度、組織型と関連性があり、より進行した腫瘍、低分化な腫瘍ほど高値であり、組織型では、漿液性腺癌で有意に高値であった。悪性腫瘍を拾い上げるという点においては、婦人科腫瘍領域の代表的な腫瘍マーカーである CA125 よりも優れている結果となった。予後の検討においては、sFRA の高い患者は、低い患者に比較して、初期がん、進行がんともに無再発生存期間（Progression Free Survival、PFS）が短い傾向にあった。腫瘍組織の免疫染色との比較においては、腫瘍組織で FRA の発現が高いもののほど、sFRA が高いことが分かり、sFRA を測定することにより、腫瘍組織での発現を類推する

ことが可能であることが示唆された。このことにより、より侵襲の低い方法で **FRA** の感受性を診断でき、将来的には、**FRA** を標的とした治療のコンパニオン診断薬として使用できる可能性が示唆された。

員は全員一致で申請論文を適格と判断した。